

94939 -  
**Министерство Здравоохранения Республики Беларусь  
Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский институт**

**УДК 615.454.1/.262.1.014.2.002.6**

**Котляр Светлана Ивановна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА МАЗЕЙ И ПАСТ,  
СОДЕРЖАЩИХ ЦИНКА ОКСИД**

**15.00.01 - технология лекарств и организация  
фармацевтического дела**

**Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук**

**Витебск - 1998**

Работа выполнена на кафедре технологии лекарственных форм  
Витебского государственного ордена Дружбы народов  
медицинского института

Научный руководитель - доктор фармацевтических наук,  
профессор **В. И. Ищенко**

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор **Е. К. Пилько**  
доктор фармацевтических наук, доцент **Л. В. Жарков**

Оппонирующая организация - ОАО «Белмедпрепараты»

Защита состоится "15" июня 1998 года в 14 часов на  
заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при Витебс-  
ком государственном ордена Дружбы народов медицинском  
институте по адресу: 210602, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Витебского  
государственного медицинского института

Автореферат разослан "11" июня 1998 года

Библиотека ВГМУ



Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций

И. Е. Талуть

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Лечебная эффективность мазей и паст зависит от концентрации лекарственных веществ, их физического состояния, химической модификации, природы мазовой основы и фармацевтической технологии. В дерматологической и хирургической практике широко применяются мази и пасты с цинка оксидом. В качестве мазовой основы используется липофильное вещество - вазелин, который не всасывается кожей, вследствие чего снижается терапевтический эффект многих лекарственных веществ, в том числе и цинка оксида. В данном случае антимикробное и вяжущее действие оказывают ионы цинка, которые образуются из цинка оксида в водной среде после нанесения мазей и паст на кожу. Однако, необходимо, чтобы мази и пасты поддерживали не только постоянный антимикробный, но и подсушивающий эффект. Введение воды в основу может снизить подсушивающий эффект мази. Фармакопейные прописи цинковых мазей и паст не содержат воды. Поэтому актуальным является решение определенного противоречия: введение воды в мазовую основу с целью повышения антимикробного действия и пластичности мази с одновременным сохранением подсушивающего действия мази.

Использование в производстве мазей и паст пищевых продуктов, к которым относятся жиры и углеводы, является нецелесообразным. Многие страны отказались от применения пищевых продуктов в производстве мазей и паст и заменили их синтетическими веществами с необходимыми физико-химическими и технологическими свойствами.

Актуальным является создание нормативной и технологической документации на выпуск цинковой пасты с заменой крахмала на непищевой продукт - аэросил, обладающий более выраженным подсушивающим действием.

Потребность в цинковых мази и пасте по Витебской области по сравнению с 1989 годом возросла на 25 % и 50 % соответственно. Поэтому, разработка данных лекарственных форм с измененным составом, доступность их промышленного выпуска являются подтверждением актуальности проблемы совершенствования состава мазей и паст с цинка оксидом и использования их в практическом здравоохранении.

**Связь работы с крупными научными программами, темами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Витебского медицинского института (регистрационный номер 19942880).

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящей работы является научное обоснование, разработка составов и технологии цинковых мази и пасты, направленные на улучшение терапевтической эффективности данных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения кожных заболеваний.

Это потребовало выполнения следующих задач:

- провести теоретическое прогнозирование оптимального носителя в цинковой мази;
- разработать методики количественного определения цинка\* в изотоническом растворе, водной части плазмы крови, цинковой мази для биофармацевтических исследований;
- модифицировать прибор Ф. И. Колпакова для установления количественных характеристик проницаемости действующих веществ из мазей через изолированную кожу;
- исследовать влияние концентрации цинка оксида в мази на массу цинка, проникающую через кожу;
- изучить влияние некоторых диспергирующих веществ на размер частиц цинка оксида при приготовлении суспензионных мазей;
- изучить уровень всасывания цинка в кровь из фармакопейной мази;
- исследовать терапевтическую активность мазей, содержащих цинка оксид разной концентрации, на различных мазевых основах, в том числе и фармакопейной;
- изучить стабильность цинковой мази предложенного состава;
- разработать технологическую схему промышленного производства цинковой пасты с аэросилом, дополнить способы ее стандартизации;
- изучить стабильность пасты с аэросилом в условиях "ускоренного старения";
- на основании полученных результатов разработать нормативную документацию на цинковые мазь и пасту измененного состава для представления в Фармакопейный комитет Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

**Научная новизна полученных результатов.** Оптимизированы составы цинковых мазей и пасты. Впервые экспериментально установлены количественные закономерности уровня проницаемости цинка из мазей и паст различного состава через изолированную кожу молочных поросят в опытах *in vivo*.

Димексид по сравнению с водой, глицерином и вазелиновым маслом является лучшей диспергирующей жидкостью для оксида цинка при приготовлении цинковых мазей.

---

\* здесь и далее под словом цинк следует понимать ионы цинка

Установлена высокая терапевтическая эффективность цинковой мази в опытах *in vivo* на ПЭО-основе по сравнению с аналогичными мазями, приготовленными на липофильных основах. Введение в ПЭО-основу цинковой мази 5 % воды повышает терапевтический эффект последней и оптимизирует реологические свойства цинковой мази.

Разработана технологическая схема промышленного производства цинковой пасты с аэросилом и дополнены способы ее стандартизации разработкой методики количественного определения аэросила.

Изучена стабильность мази цинковой оптимального состава при комнатной температуре и пасты цинковой с аэросилом в условиях "ускоренного старения".

**Практическая значимость полученных результатов.** Разработана нормативная и технологическая документация: ВФС на мазь цинковую, ВФС на пасту цинковую и опытно-промышленный регламент на производство пасты цинковой. Фармакопейным комитетом Министерства Здравоохранения Республики Беларусь временным фармакопейным статьям присвоены регистрационные номера: ВФС 42Б-21-95 на мазь цинковую (на основе с полиэтиленоксидом) и ВФС 42Б-20-95 на пасту цинковую (на основе с аэросилом).

Регламент на производство пасты цинковой с аэросилом успешно апробирован на Борисовском заводе медицинских препаратов (документ N 241 от 31 января 1995 г).

Методика количественного определения аэросила в цинковой пасте апробирована в Республиканской контрольно-аналитической лаборатории БелРПП "Фармация" МЗ РБ (документ N 12-9/22-22 от 23 мая 1995 г).

Мазь цинковая исследована на терапевтическую эффективность во II хирургическом отделении 3-й городской клинической больницы г. Витебска (документ N 129 от 22 марта 1995 г).

Отдельные положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс для студентов фармацевтического факультета Витебского медицинского института.

**Экономическая значимость полученных результатов.** Разработанная на основе экспериментальных исследований нормативная и технологическая документация является коммерческим продуктом.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту.** На защиту выносятся рациональные составы и технология цинковых мази и пасты, полученные путем оптимального подбора вспомогательных веществ, концентрации и степени дисперсности цинка оксида, обладающие лучшей терапевтической эффективностью по сравнению с фармакопейными мазью и пастой.

**Личный вклад соискателя.** Соискателем выполнена вся теоретическая и практическая работа, результаты которой вошли в диссертацию, а также самостоятельно проведена статистическая и графическая обработка полученных результатов. Научным руководителем предложена тема диссертации и методическое руководство.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты работы доложены на юбилейной научной конференции, посвященной 60-летию Витебского медицинского института (1994 г), на конференциях молодых ученых Витебского медицинского института (1994 г, 1995 г), а также на международном симпозиуме "Новые химические материалы и технологии" (Минск, 1997 г).

**Опубликованность результатов.** По результатам диссертационных исследований опубликовано 11 научных работ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, трех глав собственных исследований, выводов, списка использованных источников и 6 приложений. Работа содержит 16 рисунков, 39 таблиц. Список использованных источников включает 258 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОНИКАЮЩИХ ЧЕРЕЗ КОЖУ

В обзоре литературы оценено медицинское значение мазей и паст, содержащих цинка оксид. Показано, что цинковые мазь и паста не имеют в настоящее время оптимального состава. В известных мазях и пастах концентрация цинка оксида колеблется от 6 % до 32 %. В обзоре литературы отражен количественный подход к проблеме чрескожной проницаемости лекарственных веществ. Рассмотрено влияние биологических и фармацевтических факторов на проницаемость лекарственных веществ через кожу. На основании анализа литературы обоснованы направления собственных исследований.

### ОБЩАЯ МЕТОДИКА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве объектов исследований использованы мази, содержащие 5 %, 10 %, 15 % цинка оксида, изготовленные на вазелине, вазелине с ланолином (7:3), консистентной эмульсии вазелина и ПЭО-основе (смесь полиэтиленоксидов 400 и 1500 в соотношении 1:1), в которых цинка оксид предварительно измельчали в сухом виде или со вспомогательной жидкостью; пасты (цинковая и салицилово-

цинковая), а также паста цинковая, содержащая вместо крахмала 8 % аэросила.

Для количественного определения цинка в изотоническом растворе, водной части плазмы крови и цинковой мази разработаны спектрофотометрические методики, основанные на измерении оптической плотности дитизоната цинка в хлороформе при длине волны 525 нм. Подчинение основному закону светопоглощения наблюдали в пределах концентраций ионов цинка от 5 мкг/мл до 20 мкг/мл. Относительная ошибка составляла 1,79 %. Разработанная методика количественного определения аэросила в цинковой пасте положена в основу количественного анализа данной пасты. Для проведения биофармацевтических исследований *in vitro* модифицирован прибор Ф. И. Колпакова, в котором изъят верхний резервуар и заменен зажимным кольцом.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА ЦИНКОВОЙ МАЗИ

Для решения вопроса об оптимальном составе цинковой мази проведены исследования по изучению влияния ряда биофармацевтических факторов на терапевтическую эффективность цинковой мази.

Теоретическое прогнозирование эффективности наиболее приемлемых основ для изготовления мази (вазелин, вазелин - ланолин 7:3, консистентная эмульсия вазелина, ПЭО-основа) осуществлено по эффекту их влияния на гидратацию рогового слоя. По этому признаку основы цинковых мазей можно расположить следующим образом: ПЭО-основа > консистентная эмульсия вазелина > вазелин - ланолин 7:3 > вазелин. Данные мази рассчитаны на подсушивающий эффект. Наличие воды в мази и воды после испарения из нижележащих слоев кожи может вызвать обратный эффект. Окончательное решение вопроса о наилучшем носителе для цинковой мази было сделано после исследования их биологической эффективности в опытах *in vivo*.

Для оптимального выбора концентрации цинка оксида в мазях в опытах *in vitro* были совмещены методы уменьшения массы вещества с поверхности кожи и определения действующего вещества в изотоническом растворе.

Исследования проводили в модифицированной диффузионной камере Ф. И. Колпакова. Резервуар прибора предварительно заполняли изотоническим раствором, на резервуар прибора помещали лоскут кожи молочных поросят, закрывали кольцом и закрепляли зажимами. На кожу наносили 0,5 г мази. Прибор помещали в термостат при температуре 37° С. После экспозиции в течение 5 часов

анализировали массу цинка оксида, оставшуюся на поверхности. Существенного изменения массы цинка оксида на поверхности кожи в течение опыта не наблюдали.

Проникновение цинка через кожу молочных поросят изучали из мазей, содержащих 5 %, 10 % и 15 % цинка оксида, на вазелине и паст (цинковой и салицилово-цинковой).

За время эксперимента (5 часов) незначительное количество цинка проникало через кожу и составляло в среднем из 5 % мази - 0,033 %, 10 % - 0,02 %, 15 % - 0,014 %, а из 25 % - 0,009 %. Прямой количественной зависимости проникшего через кожу цинка от концентрации не наблюдали.

Среднее значение скрытого периода всасывания, когда происходит насыщение связующих центров эпидермиса кожи лекарственным веществом, для цинковых мазей и пасты составило 5 минут.

После обработки экспериментальных данных на ЭВМ "Citizen" и IBM PC AT/486 в программе "WS-Works" оказалось, что терапевтически достаточной концентрацией является 10 % цинка оксида в мази на вазелине. Константу проницаемости фармакопейной мази через кожу молочных поросят (см/ч) в пересчете на цинка оксид определяли по уравнению первого порядка. Среднее значение константы проницаемости для данной системы составило  $2,07 \times 10^{-5}$  см/ч.

Аналогично были исследованы 5 %, 10 % и 15 % цинковые мази на ПЭО-основе. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, максимальную проницаемость цинка через кожу в опытах *in vitro* наблюдали из мазей на ПЭО-основе.

Исследовали степень дисперсности частиц цинка оксида по методике ГФ XI 10 %-х мазей ( $n=5$ ), в которых цинка оксид предварительно измельчали с водой, глицерином, вазелиновым маслом и димексидом.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Из полученных результатов видно, что димексид является наилучшим диспергирующим веществом для цинка оксида.

Биологическую доступность фармакопейной мази изучали на кроликах. Использовали водную часть плазмы крови. Кровь центрифугировали в течении 15 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования отсасывали плазму. Для отделения водной части плазмы от белков к ней добавляли 20 % раствор трихлоруксусной кислоты, затем нагревали содержимое пробирок до 85° С. Осажденные белки отделяли центрифугированием при 2000 об/мин в течении 15 минут. Цинк определяли по градуировочному графику спектрофотометрическим методом с реактивом - дитизоном. Скрытый период всасывания цинка из фармакопейной мази в опытах *in vivo* составил 4,5 минуты. Степень проницаемости цинка через кожу кроликов за время эксперимента составила в среднем 0,106 %. Масса цинка, обна-



руженная в водной части плазмы крови, не является токсической для организма.

Таблица 1

Масса проникшего через кожу цинка из цинковых  
мазей и паст за время эксперимента (n=5)

Концентрация цинка оксида, %	Мазевая основа	Масса продиффуниро- вавшего цинка $\bar{X}$ , мкг/см <sup>2</sup>
5	вазелин	1,65600
10	вазелин	2,01375
15	вазелин	2,06100
5	ПЭО	2,75000
10	ПЭО	2,85000
15	ПЭО	3,87500
25	вазелин	2,26013
25 (салицилово- цинковая паста)	вазелин	2,33100

Таблица 2

Содержание (%) фракции частиц цинка оксида с размером менее 17 мкм

Диспергирующая жидкость	Мазевая основа			
	Вазелин	Вазелин - ланолин 7:3	Консистентная эмульсия вазелина	ПЭО- основа
вода	79,05	84,80	93,26	94,08
глицерин	79,69	85,80	—	—
вазелиновое масло	80,09	86,85	—	—
димексид	84,04	89,79	97,30	99,08
диспергирование без жидкости	74,08	79,83	87,51	89,01

Для окончательного решения вопроса об оптимальном составе мази цинковой исследовали биологическую доступность мазей на различных мазевых основах по фармакологическому эффекту. Проведены биологические исследования цинковых (5 %, 10 % и 15 %) мазей на вазелине и пасты на модели простого контактного дерматита, вызванного воздействием высокой температуры, на кроликах. Разницы в терапевтическом эффекте 10 % и 15 % мазей не наблюдали. Цинковая паста была менее пригодна, чем мази. Цинковую пасту в дальнейших исследованиях не использовали.

Оптимальный состав мази цинковой определяли по схеме математического планирования эксперимента - латинский куб  $3^3$ . Изучали влияние факторов: А - концентрация цинка оксида ( $A_1$  - 5 %,  $A_2$  - 10 %,  $A_3$  - 15 %), В - мазевая основа ( $B_1$  - вазелин,  $B_2$  - консистентная эмульсия вазелина,  $B_3$  - ПЭО-основа), С - диспергирующее вещество ( $C_1$  - вазелиновое масло,  $C_2$  - вода,  $C_3$  - димексид) на процесс уменьшения воспалительных явлений при дерматите, возникающем вокруг язв голени. Биологическую активность мазей проверяли на 50 больных с язвами голени, из которых 5 человек составляли группу контроля. В группе контроля лечение проводили фармакопейной цинковой мазью. Матрица планирования эксперимента и полученные результаты противовоспалительной активности мазей в сутках представлены в таблице 3.

Таблица 3

Матрица планирования эксперимента по определению оптимального состава цинковой мази

Фактор А	Фактор В		
	$B_1$	$B_2$	$B_3$
$A_1$	$C_1$ 17	$C_2$ 13	$C_3$ 8
$A_2$	$C_2$ 13	$C_3$ 10	$C_1$ 10
$A_3$	$C_3$ 11	$C_1$ 14	$C_2$ 9

Дисперсионный анализ показал значимость факторов В и С (расчетные значения Фишера оказались выше табличных при  $P=95\%$ ). С помощью множественного рангового критерия Дункана построены ряды предпочтительности:

для фактора В:  $B_3 > B_2 (B_1)$ ;

для фактора С:  $C_3 > C_2 > C_1$ .

Максимальный терапевтический эффект наблюдали у 5 % цинковой мази на ПЭО-основе, в которой цинка оксид измельчали с димексидом. Для повышения терапевтической активности и пластичности мази было введено в основу 5 % воды очищенной. Данную мазь использовали в дальнейших исследованиях.

На основании вышеизложенного исследовали терапевтическую активность композиций, представленных в таблице 4, на модели простого контактного дерматита, вызванного ошпариванием и воздействием высокой температуры (180-200° С).

Таблица 4

Состав мазевых композиций с цинка оксидом /в частях/

Мазевая композиция №	Компоненты							
	Цинка оксид	Вазелин	Ланолин	Вода	Т - 2	ПЭО 400	ПЭО 1500	Димексид
1	5,0	92,5	—	—	—	—	—	2,5
2	10,0	85,0	—	—	—	—	—	5,0
3	15,0	77,5	—	—	—	—	—	7,5
4	5,0	64,75	27,75	—	—	—	—	2,5
5	10,0	59,5	25,5	—	—	—	—	5,0
6	15,0	54,25	23,25	—	—	—	—	7,5
7	5,0	55,5	—	27,75	9,25	—	—	2,5
8	10,0	51,0	—	25,5	8,5	—	—	5,0
9	15,0	46,5	—	23,25	7,75	—	—	7,5
10	5,0	—	—	5,0	—	43,75	43,75	2,5
11	10,0	—	—	—	—	42,5	42,5	5,0
12	15,0	—	—	—	—	38,75	38,75	7,5

Опыты проводили трижды на 12 кроликах. За день до опыта на экспериментальных участках выстригали волосяной покров. Участки поражения располагали симметрично парами. В день опыта на участки воздействовали водой, нагретой до кипения, в течение 30 секунд. Наблюдала участки влажного некроза. Для выявления глубины ожога

использовали окраску тканей по Ван-Гизону. На участки ожога наносили 0,2 % раствор кислого фуксина в полунасыщенном 1 % растворе ликриновой кислоты. Констатировали ожог IIIБ степени, так как участки были желтого цвета. На один из симметричных участков наносили исследуемую мазь, на другой - фармакопейную. Участки с фармакопейной цинковой мазью являлись контролем. Противовоспалительная активность мазей приведена в таблице 5.

Таблица 5

Противовоспалительная активность цинковых мазей ( $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ )

Мазевая композиция №	Показатели эффективности мазей, сутки		
	гиперемия	отечность	заживление
1	2,17 ± 0,23	2,33 ± 0,31	12,33 ± 0,43
2	0,83 ± 0,27	1,67 ± 0,24	11,67 ± 0,27
3	0,83 ± 0,27	1,67 ± 0,24	11,17 ± 0,27
4	1,33 ± 0,29	1,83 ± 0,30	11,5 ± 0,47
5	0,83 ± 0,27	1,67 ± 0,24	11,17 ± 0,27
6	0,83 ± 0,27	1,33 ± 0,29	11,0 ± 0,47
7	1,67 ± 0,24	1,83 ± 0,30	10,33 ± 0,41
8	0,83 ± 0,27	1,0 ± 0,47	9,83 ± 0,27
9	0,83 ± 0,27	0,83 ± 0,27	9,5 ± 0,47
10	0,83 ± 0,27	0,83 ± 0,27	6,83 ± 0,27
11	0,67 ± 0,27	0,83 ± 0,27	6,5 ± 0,47
12	0,67 ± 0,27	0,83 ± 0,27	6,5 ± 0,47

Примечание. На всех участках контроля гиперемия и отечность спадали на 2-3 сутки, заживление наблюдали на 17-18 сутки.

Разницы в терапевтическом эффекте 10 % и 15 % мазей не наблюдали (композиции № 2 и 3, 5 и 6, 8 и 9, 11 и 12). Вода, введенная в ПЭО-основу 5 % цинковой мази, не оказывала увлажняющего действия на кожу и способствовала лучшему терапевтическому эффекту. Участки с данной мазью (композиция № 10) заживали на 7 сутки, как и участки с 10 % и 15 % мазями на ПЭО-основе (композиции № 11 и 12). Участки с другими мазями заживали на 10-12

сутки (композиции № 1-9). Заживление участков с контрольной фармакопейной цинковой мазью наблюдали на 17-18 сутки. Аналогичные результаты были получены на участках с моделями дерматита от температуры около 200° С.

Таким образом, оптимальной мазью (максимальный эффект с минимальной концентрацией лекарственного вещества) по фармакологическому эффекту является 5 % цинковая мазь на ПЭО-основе с введением в основу 5 % воды и измельчением цинка оксида с димексидом по правилу Б. В. Дерягина.

Макроскопическая картина терапевтической эффективности предлагаемой мази цинковой подтверждена гистоморфологическими исследованиями. Опыты проводили на 10 молодых кроликах (5 в подопытной группе и 5 в контрольной группе). Ожог моделировали раскаленным железом в течение 15 секунд.

Для изучения характера морфологических повреждений при ожогах использовали 5 кроликов из контрольной группы. Констатировали ожог IIIБ степени. Пяти кроликам подопытной группы на один из симметричных участков наносили исследуемую мазь, на другой - фармакопейную. Участки с фармакопейной цинковой мазью являлись контролем. Данные морфометрических исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6

Морфометрические характеристики заживления (n=5)

Характеристики заживления	Мазь	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	S	$S_r$	E	E
Краевые эпителиальные клетки	предлагаемая	554,8 ± 63,3	50,9	22,76	25,51	11,4
	фармакопейная	400,4 ± 62,2	50,0	22,36	34,71	15,5
Эпителиальные клетки волосяных фолликулов	предлагаемая	312,4 ± 58,2	46,8	20,94	41,67	18,6
	фармакопейная	147,2 ± 50,7	40,8	18,24	77,04	34,5
Клетки соединительной ткани	предлагаемая	94,6 ± 22,2	17,8	7,98	52,43	23,5
	фармакопейная	413,8 ± 81,2	65,3	29,22	43,90	19,6

Примечание. В таблице представлены значения количества клеток на участках поражения, обработанных предлагаемой и фармакопейной мазью цинковой, на 7 сутки эксперимента.

Из полученных результатов видно, что репаративные процессы с предлагаемой мазью цинковой на 7 сутки эксперимента в основном были завершены, в то время как при использовании фармакопейной мази они завершены не были (срок наблюдения).

Репаративные процессы на участках, обработанных предлагаемой мазью цинковой, осуществлялись за счет краевых эпителиальных клеток и эпителиальных клеток волосяных фолликулов. Репаративные процессы на участках с фармакопейной цинковой мазью осуществлялись за счет клеток соединительной ткани.

Биологическую активность мази проверяли на 12 больных-добровольцах с язвами голени, из которых 6 человек составляли группу контроля. В группе контроля лечение проводили фармакопейной цинковой мазью.

Установлено, что предлагаемая 5 % мазь цинковая, в которой цинка оксид предварительно измельчали с димексидом, на ПЭО-основе с водой снимала зуд и жжение на 7 сутки. В группе контроля фармакопейная цинковая мазь снимала воспалительные явления на 17-18 сутки.

Таким образом, проведенные опыты свидетельствовали о наилучшем терапевтическом эффекте и возможности рекомендации к медицинскому применению 5 % цинковой мази следующего состава: цинка оксида 5 ч, ПЭО-400 43,75 ч, ПЭО-1500 43,75 ч, воды очищенной 5 ч, димексида 2,5 ч.

Реологические параметры предлагаемой мази цинковой изучены на вискозиметре "Reotest-2" типа RV (Германия). Полученные результаты представлены в таблице 7.

Коэффициенты динамического и температурного разжижения 5 % мази цинковой на ПЭО-основе с 5 % воды очищенной значительно превышают аналогичные коэффициенты 5 % мази цинковой на ПЭО-основе без воды. Предлагаемая мазь цинковая обладает лучшими реологическими свойствами.

Мазь стабильна в течении трех лет при комнатной температуре (срок наблюдения). Мелкодисперсная фракция частиц цинка оксида менее 17 мкм в мази составляет 99,08 %.

Таблица 7

Эффективная вязкость цинковых мазей на ПЭО-основе (n=5)

Скорость сдвига,  D <sub>г</sub> , с <sup>-1</sup>	Эффективная вязкость, Па х с					
	Мазь на основе без воды			Мазь на основе с водой		
	293 К	307 К	310 К	293 К	307 К	310 К
3,000	148,2	120,5	111,1	19,6	12,5	11,9
5,40	100,9	78,2	68,8	11,4	7,1	6,5
27,00	21,0	11,2	9,1	6,1	4,9	4,7
145,80	5,3	3,7	3,0	1,4	1,2	1,0

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ЦИНКОВОЙ ПАСТЫ С АЭРОСИЛОМ И НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЕЕ СОСТАВА

На кафедре технологии лекарственных форм Витебского медицинского института была предложена паста следующего состава: аэросила 8 ч, цинка оксида 25 ч, вазелинового масла 67 ч. Цинковая паста с аэросилом обладала высокой терапевтической эффективностью. Однако, эта работа не была завершена.

Нашими экспериментами подтверждена целесообразность замены крахмала на аэросил. Корреляционным анализом установлено: с увеличением водопоглощения пасты во времени, обусловленного наличием аэросила, уменьшается скорость развития воспалительного процесса.

В связи с этим разработана технологическая схема производства цинковой пасты с аэросилом, представленная на рисунке.

Эта схема использована для составления опытно-промышленного регламента. Способы стандартизации цинковой пасты дополнены разработанной нами методикой количественного определения аэросила. Относительная ошибка определения аэросила 0,20 %.

Паста с аэросилом стабильна при температуре 40° С в течение 921 суток (срок наблюдения), что соответствовало 10 годам хранения при комнатной температуре.

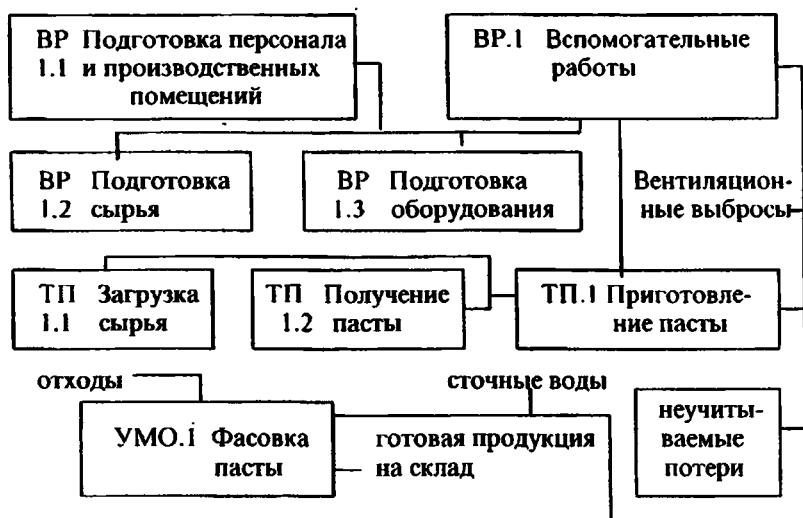


Рис. Технологическая схема производства пасты цинковой с аэросилом

## ВЫВОДЫ

1. При теоретическом прогнозировании оптимального носителя в цинковой мази показано преимущество ПЭО-основы по сравнению с вазелином, вазелином с ланолином (7:3), консистентной эмульсией вазелина. На основании результатов проникновения цинка через кожу молочных поросят в опытах *in vitro* обоснована оптимальная 10 % концентрация цинка оксида в мазевой основе - вазелин. Модифицирован прибор Ф. И. Колпакова для определения количественных характеристик проницаемости действующих веществ из мазей через кожу. Константа проницаемости фармакопейной цинковой мази в пересчете на цинка оксид составила  $2,07 \times 10^{-5}$  см/ч.

2. Исследовано влияние вспомогательных веществ на степень измельчения цинка оксида в мазах. Показано лучшее диспергирующее действие димексида по сравнению с водой, глицерином и вазелиновым маслом.

3. Оценена терапевтическая эффективность цинковых мазей различного состава в опытах *in vivo*. Установлено, что использование концентрации цинка оксида в мази более 10 % терапевтически не



оправдано. На основании опытов *in vitro* и *in vivo* предложена новая пропись 5 % цинковой мази следующего состава: цинка оксида 5 ч, ПЭО-400 43,75 ч, ПЭО-1500 43,75 ч, воды очищенной 5 ч, димексида 2,5 ч.

4. Разработана методика количественного определения аэросила в цинковой пасте.

5. Разработан опытно-промышленный регламент на производство пасты цинковой с аэросилом.

6. Результаты исследования стабильности 5 % цинковой мази показали, что мазь стабильна в течении трех лет (срок наблюдения). Результаты исследования стабильности пасты с аэросилом показали, что паста стабильна в течении 10 лет (срок наблюдения).

7. Составлена нормативная документация на цинковую мазь и пасту новых составов с более высокой терапевтической эффективностью. Фармакопейным комитетом Министерства Здравоохранения Республики Беларусь временным фармакопейным статьям присвоены регистрационные номера: ВФС 42Б-21-95 на мазь цинковую (на основе с полиэтиленоксидом) и ВФС 42Б-20-95 на пасту цинковую (на основе с аэросилом).

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аристов Г. Н., Котляр С. И., Ищенко В. И. Изучение возможности замены крахмала на аэросил в пасте цинковой с целью повышения терапевтической эффективности последней // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально - клинические исследования): Сб. науч. тр. - Витебск, 1994. - С. 6 - 8.

2. Ищенко В. И., Котляр С. И. Исследования терапевтической эффективности мазей и пасты с различной концентрацией цинка оксида в мазовой основе // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально - клинические исследования): Сб. науч. тр. - Витебск, 1994. - С. 19 - 20.

3. Ищенко В. И., Котляр С. И. Изучение проницаемости цинка через изолированную кожу // Фармация. - 1996. - N 1. - С. 19-20.

4. Котляр С. И. Биологическая доступность цинка из фармакопейной цинковой мази в опытах *in vivo* // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально - клинические исследования): Сб. науч. тр. - Витебск, 1994. - С. 28 - 30.

5. Котляр С. И. Количественное определение цинка оксида и аэросила с целью выявления физико-химических взаимодействий между ними // Актуальные проблемы современной медицины. Тез. докл. конф. - Витебск, 1994. - Т. 1. - С. 139-140.

6. *Котляр С. И.* Количественное определение цинка оксида в цинковой мази // Вопросы фундаментальной и прикладной медицины. Тез. докл. конф. - Витебск, 1995. - С. 51.

7. *Котляр С. И.* Исследование диспергирующего действия некоторых вспомогательных веществ при приготовлении суспензионных мазей, содержащих цинка оксид // Проблемы теоретической медицины и фармации: Сб. науч. тр. - Витебск, 1997. - С. 99 - 101.

8. *Котляр С. И.* Цинковая мазь измененного состава // Новые химические материалы и технологии. Тез. докл. межд. симпозиума. - Минск, 1997. - С. 120-121.

9. *Котляр С. И., Ищенко В. И.* Биофармацевтическое обоснование концентрации цинка оксида в цинковой мази // Фармация и фармакотерапия (Экспериментально - клинические исследования): Сб. науч. тр. - Витебск, 1994. - С. 30 - 33.

10. *Котляр С. И., Ищенко В. И., Севрюк И. З.* Гистоморфологическое исследование динамики лечения дерматита мазью цинковой измененного состава // Теоретические и прикладные вопросы современной медицины и фармации: Сб. науч. тр. - Витебск, 1996. - С. 166-168.

11. *Лобановская Л. А., Котляр С. И.* Влияние состава и технологии цинковой мази на уменьшение воспалительных явлений при язвах голени // Вопросы фундаментальной и прикладной медицины. Тез. докл. конф. - Витебск, 1995. - С. 53.

## РЕЗЮМЕ

Котляр Светлана Ивановна

### ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА МАЗЕЙ И ПАСТ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИНКА ОКСИД

Ключевые слова: мазь, паста, состав, мазевая основа, диметилсульфоксид, цинка оксид, приготовление, кожная проницаемость, биологическая доступность.

*Объектами исследования* служили цинковые мази с различной концентрацией цинка оксида на различных мазевых основах, в которых цинка оксид предварительно измельчали с водой, димексидом, глицерином и вазелиновым маслом, а также данные мази без предварительного измельчения со вспомогательной жидкостью, пасты: цинковая, Лассара и цинковая, содержащая 8 % аэросила.

*Целью* настоящей работы являлось научное обоснование и разработка составов цинковой мази и пасты, направленные на улучшение терапевтической эффективности данных лекарственных форм. Использовали современные *in vitro* и *in vivo* методы, а также теоретическое прогнозирование наилучшего носителя для цинковой мази. Опыты *in vitro* проводили в модифицированной камере Ф. И. Колпакова, с использованием изолированной кожи молочных поросят, *in vivo* опыты - на кроликах.

*Научная новизна* исследования состоит в разработке рациональных прописей цинковой мази и пасты, полученных в результате теоретических и экспериментальных исследований путем оптимального подбора вспомогательных веществ, концентрации и степени дисперсности цинка оксида, обладающих лучшим терапевтическим эффектом по сравнению с фармакопейными мазью и пастой. Установлено, что использование концентрации цинка оксида в мази более 10 % терапевтически не оправдано. Определена константа проницаемости фармакопейной мази. На основании *in vitro* и *in vivo* исследований предложен новый состав 5 % мази на ПЭО-основе. Составлена НД и технологическая документация. В МЗ РБ зарегистрированы две фармакопейные статьи: ВФС 42Б-21-95 на мазь цинковую (на основе с полиэтиленоксидом) и ВФС 42Б-20-95 на пасту цинковую (на основе с аэросилом).

*Область применения* результатов - фармацевтическая промышленность.

**РЭЗІЮМЭ**  
**Катляр Святлана Іванауна**

**АПТЫМІЗАЦЫЯ САСТАВУ МАЗЕЙ І ПАСТ,  
УТРЫМЛІВАЮЧЫХ ЦЫНКА АКСІД**

Ключавыя словы: мазь, паста, састау, мазевая аснова, дзімецілсульфаксід, цынка аксід, падрыхтоўка, скурная пранікальнасць, біялагічная дасягальнасць.

*Аб'ектамі даследавання* служылі цынкавыя мазі з рознай канцэнтрацыяй цынка аксіда на розных мазевых асновах, у якіх цынка аксід папярэдне здрабнялі з вадой, дзімексідам, гліцэрынам і вазелінавым маслам, а таксама дадзеныя мазі без папярэдняга здрабнення з дапаможнай вадкасцю, пасты: цынкавая, Ласара і цынкавая, утрымліваючая 8 % азэсіла.

*Мэтай* сапраўднай работы з'яўляецца навуковае абгрунтаванне і распрацоўка саставаў цынкавай мазі і пасты, накіраваныя на палепшэнне тэрапеўтычнай эфектыўнасці дадзеных лекавых форм. Выкарыстоўвалі сучасныя *in vitro* і *in vivo* метады, а таксама прагназаванне найлепшага насіцеля для цынкавай мазі. Вопыты *in vitro* праводзілі у мадыфікаванай камеры Ф. І. Калпакова, з выкарыстаннем ізаляванай скуры малочных парасят, *in vivo* вопыты - на трусах.

*Навуковая навізна даследавання* заключаецца ў распрацоўцы рацыянальных пропісёў цынкавай мазі і пасты, атрыманых у выніку тэарэтычных і эксперыментальных даследаванняў шляхам аптымальнага падбору дапаможных рэчаў, канцэнтрацыі і ступені дзісперснасці цынка аксіда, валодаючых лепшым тэрапеўтычным эфектам у параўнанні з фармакапейнымі маззю і пастай. Выяўлена, што выкарыстанне канцэнтрацыі цынка аксіда ў мазі больш 10 % тэрапеўтычна не апраўдана. Вызначана канстанта пранікальнасці фармакапейнай мазі. На аснове *in vitro* і *in vivo* даследаванняў прапанаваны новы састаў 5 % мазі на ПЭО-аснове. Складзена НД і тэхналагічная дакументацыя. У МАЗ РБ зарэгістраваны два фармакапейных артыкула: ТФА 42Б-21-95 на мазь цынкавую (на аснове з паліэціленаксідам) і ТФА 42Б-20-95 на пасту цынкавую (на аснове з азэсілам).

*Вобласць прымянення* вынікаў - фармацэўтычная прамысловасць.

## SUMMARY

Kotlyar Svetlana Ivanovna

### OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF OINTMENTS AND PASTES CONTAINING ZINC OXIDE

Key words: ointment, paste, composition, ointment's base, dimethylsulfoxide, zinc oxide, preparation, percutaneous absorption, bioavailability.

*The objects of the investigations* were the zinc ointments with different concentration of zinc oxide on the various ointment's basis in which zinc oxide was preliminarily powdered with water, dimecside, glycerine and oil of vaseline and also these ointments without preliminary powdering with auxiliary liquid; pastes: zinc paste, Lassare and zinc paste, containing 8 % of aerosile.

*The purpose of this work* was the scientific ground and elaboration of the composition of the zinc ointment and paste using for the improvement of the therapeutical efficiency of these medical forms. The modern in vitro and in vivo *methods* and also the theoretical prognostication of the best carrier for zinc ointment were used. In vitro experiments were carried out in modified F. I. Kolpakov chamber using excised skin of milk pigs, experiments in vivo were done on the rabbits.

*The scientific innovation of the investigation* is the elaboration of rational composition of the zinc ointment and paste received as a result of the theoretical and experimental investigations by means of optimum selection of the auxiliary substances, concentration and powdered degree of zinc oxide possessing the best therapeutical effect in comparison with pharmacopeya ointment and paste. It is found that the use of more than 10 % of zinc oxide in the ointment has no therapeutical basis. The permeability constant of pharmacopeya ointment is found. On the basis of the in vitro and in vivo investigations the new composition of 5 % ointment on the polyethylenoxide base is suggested. The ND and technological documents are made up.

*The field of the use of the results* is the pharmaceutical industry.

*Kotlyar*

Библиотека ВГМУ



Подписано к печати 7.05.1998 г.  
Формат 60x84 1/16. Тираж 100 экз. Заказ № 301.  
Издательство Витебского медицинского  
института.  
Лицензия ЛВ № 91 от 27.12.1997 г.  
210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.